

AGGIORNAMENTO IN TEMA DI

# BISFOSFONATI

ORGANO UFFICIALE DEL GIBIS  
GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

## La nuova Nota 79

*Maurizio Rossini, Sandro Giannini*

**VOL. XVI N°2**  
**LUGLIO 2015**



GRUPPO ITALIANO  
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

Gruppo Italiano per lo studio dei BISfosfonati

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

PRESIDENTE

**Prof. Sandro Giannini**  
Clinica Medica I  
Dipartimento di Scienze Mediche e Cliniche  
Università di Padova  
Via Giustiniani, 3  
33128 Padova

PAST PRESIDENT

**Prof. Silvano Adami**  
Professore Ordinario  
di Reumatologia  
Centro Ospedaliero Clinicizzato  
Università di Verona  
37067 Valeggio sul Mincio (VR)

CONSIGLIERI

**Dott. Francesco Bertoldo**  
Ricercatore Universitario  
Dipartimento di Scienze Biomediche  
e Chirurgiche  
Policlinico G. B. Rossi  
P.zza L. A. Scuro  
37134 Verona

**Dott. Daniele Costi**  
Dipartimento di Medicina Interna  
e Scienze Biomediche  
Università di Parma  
Via Gramsci, 14  
43100 Parma

**Dott. Luigi Di Matteo**  
Dirigente medico II livello  
U.O. Reumatologia ASL Pescara  
65100 Pescara

**Prof. Paolo Filipponi**  
Direttore scientifico e presidente  
A.R.U.O. Perugia  
Piazza Settevalli 133/u  
06100 Perugia

**Prof. Bruno Frediani**  
Responsabile Centro Osteoporosi  
Sezione di Reumatologia  
Università di Siena  
53100 Siena

**Dott. Giuseppe Girasole**  
Dirigente medico I livello  
U. O. Reumatologia  
Ospedale "La Colletta"  
Via del Giappone, 10  
16011 Arenzano (GE)

**Prof. Giovanni Iolascon**

Ricercatore  
Dipartimento di Chirurgia  
Ortopedica, Traumatologica  
e Riabilitazione  
Seconda Università di Napoli  
Via De Crecchio, 4  
80138 Napoli

**Prof. Claudio Marcocci**

Professore Associato  
di Endocrinologia  
Dipartimento di Endocrinologia  
e Metabolismo  
Università di Pisa  
Via Paradisa, 2  
56124 Pisa

**Prof. Giovanni Mario D'Avola**

Specialista Territoriale di Reumatologia  
Coordinatore di branca - Reumatologia  
presso la stessa ASP3 CT  
ASP 3 Catania  
Via Santa Maria La Grande, 5  
95125 Catania

**Prof. Giovanni Minisola**

Direttore dell'Unità Operativa  
Complessa di Reumatologia  
Azienda Ospedaliera  
"San Camillo - Forlanini"  
Via Portuense, 332  
00148 Roma

**Dott. Ferdinando Silveri**

Reumatologo  
Direttore Medico I livello  
Clinica Reumatologica  
dell'Università di Ancona  
60035 Ospedale di Jesi (AN)

**Dott. Maurizio Rossini**

Ricercatore di Reumatologia  
Centro Ospedaliero Clinicizzato  
Università di Verona  
37067 Valeggio sul Mincio (VR)

**Dott. Leonardo Sartori**

Ricercatore Clinica Medica I  
Dipartimento di Scienze Mediche e Cliniche  
Università di Padova  
Via Giustiniani, 3  
33128 Padova

**Dott. Alfredo Scillitani**

Divisione di Endocrinologia  
Casa Sollievo della Sofferenza  
San Giovanni Rotondo  
71013 Foggia

**COLLEGIO DEI REVISORI DEI CONTI**

**Dott. Franco Beghè**

Dirigente medico I livello  
Ospedale di Imperia  
U.O. Medicina Interna  
Corso Garibaldi, 90  
18100 Imperia

**Dott. Corrado Guidi**

Geriatra  
Comune di Lucca  
55100 Lucca

**Dott. Ferdinando Silveri**

Reumatologo  
Direttore Medico I livello  
Clinica Reumatologica  
dell'Università di Ancona  
60035 Ospedale di Jesi (AN)

**COORDINATORI REGIONALI**

**C. Cisari** (Valle d'Aosta e Piemonte)  
**M. Bevilacqua** (Lombardia occidentale)  
**C. Trevisan** (Lombardia orientale)  
**D. Gatti** (Triveneto occidentale)  
**A. Venturin** (Triveneto orientale)  
**A. Giusti** (Liguria)  
**N. Malavolta** (Emilia Romagna)  
**M. Benucci** (Toscana)  
**M. Sfrappini** (Marche)  
**G. Policani** (Umbria)  
**S. Lello** (Lazio)  
**M. Pozzone** (Abruzzo)  
**L. Nocerino** (Molise e Campania)  
**G. Lapadula** (Puglia)  
**R. La Forgia** (Basilicata)  
**G. Varcasia** (Calabria)  
**R. Torre** (Sicilia occidentale)  
**E. Russo** (Sicilia orientale)  
**A. Tinti** (Sardegna)

A CURA DEL GIBIS  
Segreteria GIBIS  
tel. (+39) 010 3015821 - (+39) 3929925259  
e-mail: info@gibis.org  
www.gibis.org  
Recapito postale: GIBIS - Gruppo  
Italiano per lo studio dei BISfosfonati  
Piazza Borgo Pila, 40 - Torre A  
16129 - Genova

# COLOPHON

## BOARD SCIENTIFICO

**Prof. Gaetano Crepaldi**  
*Responsabile Clinica Medica I  
Dipartimento di Scienze Mediche  
e Cliniche*  
Università di Padova  
Via Giustiniani, 3 - 33128 Padova

**Prof.ssa Ombretta Di Munno**  
*Professore Associato  
di Reumatologia  
Dipartimento di Medicina Interna  
Sezione di Reumatologia*  
Università di Pisa  
Via Roma, 67 - 56126 Pisa

**Prof. Ernesto Palummeri**  
*Direttore del Dipartimento  
di Gerontologia*  
Ente Ospedaliero - Ospedali "Galliera"  
Corso Mentana, 10 - 16128 Genova

**Prof. Luigi Sinigaglia**  
*Dirigente medico I livello  
Azienda Ospedaliera  
Istituto Ortopedico "Gaetano Pini"*  
Piazza Cardinal Ferrari, 1  
20122 Milano

## DIRETTORE RESPONSABILE

Giulio Zuanetti

## COORDINAMENTO REDAZIONALE

Licia Casaretto

Registrazione del Tribunale di Milano  
n. 84 del 07/02/2000

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o archiviata in un sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, fotoriproduzione, memorizzazione o altro, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore non si assume nessuna responsabilità di prodotto, negligenza o altrimenti, oppure uso od operazione di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti nel materiale di cui trattasi. A causa del rapido progresso della scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.

# INDICE



**La nuova Nota 79**  
Maurizio Rossini, Sandro Giannini

3

Le affermazioni e le dichiarazioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non necessariamente quelle dell'Editore. Nonostante sia posta grande cura nella compilazione degli articoli, non sempre è possibile evitare qualche errore (nell'elaborazione dei dati). Ciò premesso, e anche in vista dei rapidi sviluppi della scienza medica, si raccomanda al lettore di condurre indipendentemente le proprie indagini e/o ricerche, per quanto riguarda i metodi diagnostici, le somministrazioni delle dosi ecc. L'Editore declina ogni responsabilità per (la correttezza di) tale materiale e non garantisce né assicura o appoggia alcun prodotto o servizio pubblicizzato in questa pubblicazione per il quale, inoltre, si ritiene sollevato da qualsiasi responsabilità per eventuali rivendicazioni inoltrate dai produttori.

## LA NUOVA NOTA 79

**Maurizio Rossini<sup>1</sup>, Sandro Giannini<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

<sup>2</sup>Clinica Medica I, Dipartimento di Scienze Medica e Chimiche, Università di Padova

In questo editoriale si vogliono riassumere le principali novità relative alla nuova nota 79, evidenziandone il razionale. Si è volutamente lasciato maggior spazio alle illustrazioni che alle parole, con lo scopo di fornire uno strumento di aggiornamento di rapida lettura e di eventuale utilizzo da parte dei Colleghi.

Innanzitutto va ricordato il fine ultimo della nota che, alla luce delle conoscenze disponibili, è quello di migliorare l'appropriatezza del trattamento. Come si può notare dalla Figura 1, la definizione di appropriatezza comprende aspetti legati all'interesse del malato, in termini di bilancio rischi/benefici del trattamento, ma anche aspetti sociali, legati ad un corretto impiego delle risorse, purtroppo limitate. Anche nella nuova nota viene innanzitutto ribadito l'importante ruolo della vitamina D. Viene infatti ricordato che in soggetti anziani, in particolare se istituzionalizzati, per la prevenzione delle fratture di femore sono disponibili documentazioni di efficacia con la sola correzione dell'apporto di calcio e vitamina D. Viene inoltre ribadito che prima di avviare una terapia con farmaci specifici, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solare siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati). Anche nei pazienti affetti da grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) viene raccomandata una supplementazione con vitamina D3, oltre all'eventuale ed in questo caso giustificato ricorso ai metaboliti 1-alfa-idrossilati della vitamina D3. Inoltre viene ribadita l'importanza di garantire un'adeguata prevenzione della carenza di vitamina D durante il trattamento con farmaci specifici per l'osteoporosi, per non vanificare l'effetto di questi ultimi ed anche per motivi di safety. In particolare poiché sono stati descritti casi gravi di ipocalcemia

### FIGURA 1. APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA

L'adeguatezza delle misure messe in pratica per trattare una malattia è il risultato della convergenza di diversi aspetti:

- quelli relativi alla salute del malato
- quelli concernenti un corretto impiego delle risorse

(AIFA)

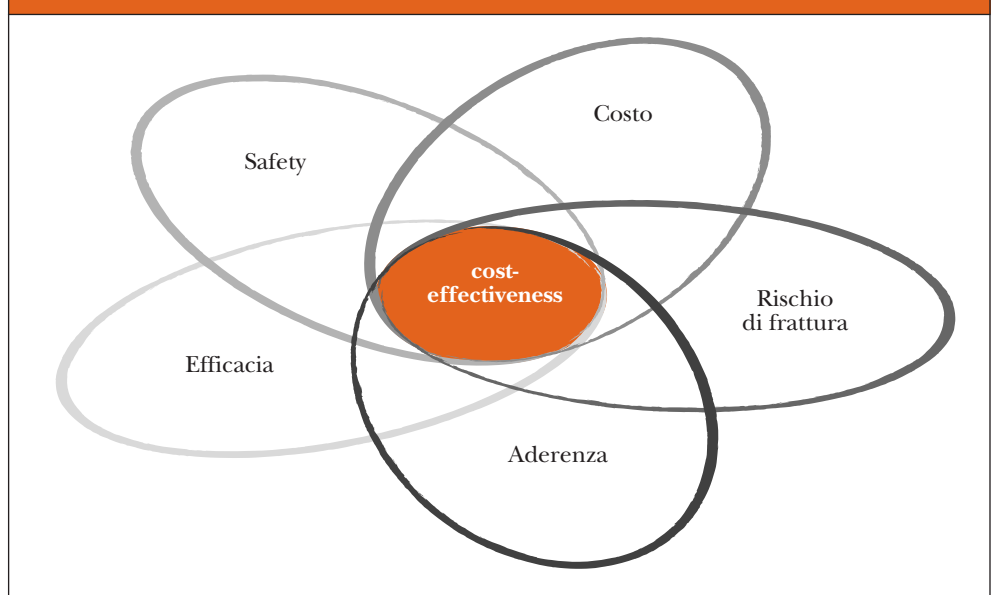
con l'uso di potenti inibitori del riassorbimento osseo, si raccomanda che tutti i pazienti candidati ad un trattamento per l'osteoporosi, specie se con questi farmaci, abbiano un adeguato apporto di calcio e siano preventivamente supplementati con vitamina D.

La valutazione dell'opportunità di un trattamento farmacologico, anche nel campo dell'osteoporosi, è complessa, derivando dal convergere di fattori legati ai farmaci (evidenze di efficacia, dati di safety, credibilità in termini di praticabilità e di prolungata aderenza, costi) ma anche ai pazienti (rischio di frattura, comorbilità ecc.) (Figura 2). In particolare un'accurata valutazione del rischio di frattura del paziente è altrettanto importante quanto la scelta di un trattamento efficace. Se trattiamo pazienti a basso rischio dobbiamo trattarne migliaia per prevenire, in questo caso, una frattura osteoporotica: questo *Number Needed to Treat* (NNT) equivale pressoché al *Number Needed to Harm* (NNH), cioè alla probabilità di avere un grave effetto collaterale in seguito al trattamento. Per un rischio di frattura osteoporotica più elevato invece l'NNT è dell'ordine di decine, molto più basso dell'NNH correlato ai farmaci attualmente disponibili e comportante un costo inferiore a quello della frattura. Per rischi di frattura particolarmente elevati l'NNT diventa così ridotto da consentire anche l'uso di farmaci più costosi, purché più efficaci (Figura 3). A quest'ultima condizione vanno anche riservati i farmaci con i più gravi, peggio se anche comuni, effetti collaterali, ovviamente in assenza di alternative.

Anche la nuova nota, come la precedente, considera pertanto come validi criteri di accesso alla terapia a carico del SSN i più importanti e validati fattori di rischio non modificabili di frattura osteoporotica.

È stato innanzitutto conservato della vecchia nota il criterio più importante che ha consentito sino ad ora di identificare, meglio che in altri Paesi Europei (Figura 4)<sup>[1]</sup>, i pazienti a maggior rischio di frattura osteoporotica: la pregressa frattura vertebrale o di femore. È stata inoltre confermata la considerazione del numero di pregresse

FIGURA 2. FATTORI INCLUSI NELLA VALUTAZIONE DI UN TRATTAMENTO



fratture vertebrali o di femore, notoriamente condizionanti il rischio di recidiva o di fratture di altre sedi scheletriche [2]. Si è tuttavia ritenuto di semplificare il criterio diagnostico morfometrico vertebrale, limitandosi alla definizione di frattura secondo Genant (riduzione di almeno il 20% dell'altezza del corpo vertebrale) [3], senza pretendere il grading della frattura, poco impiegato nella pratica clinica. Sempre in termini di prevenzione secondaria nella nuova nota vi è l'innovativo riconoscimento dell'importanza, al pari della pregressa frattura di polso, anche di fratture osteoporotiche di altre sedi scheletriche.

FIGURA 3. RAZIONALE DELLA NOTA 79

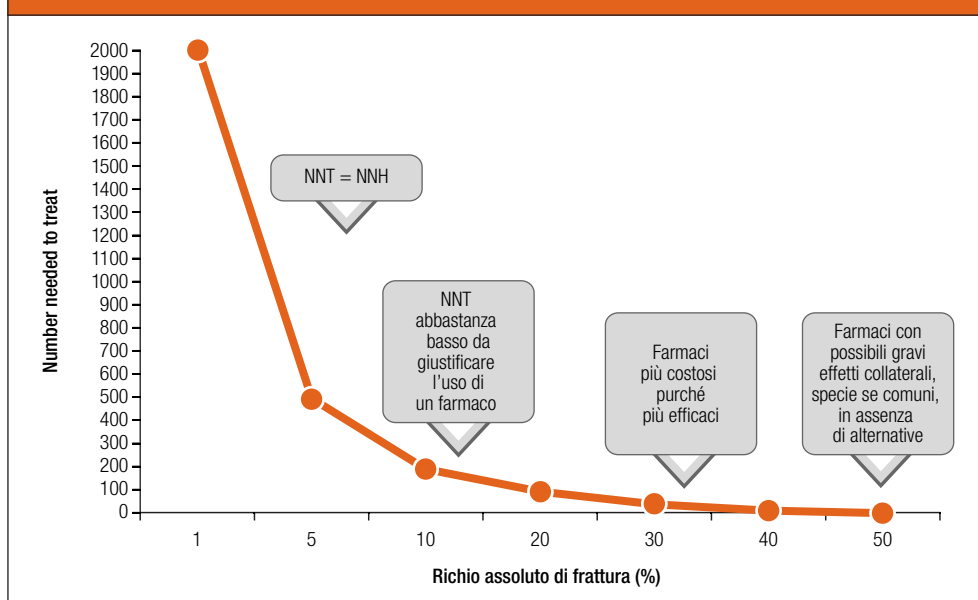
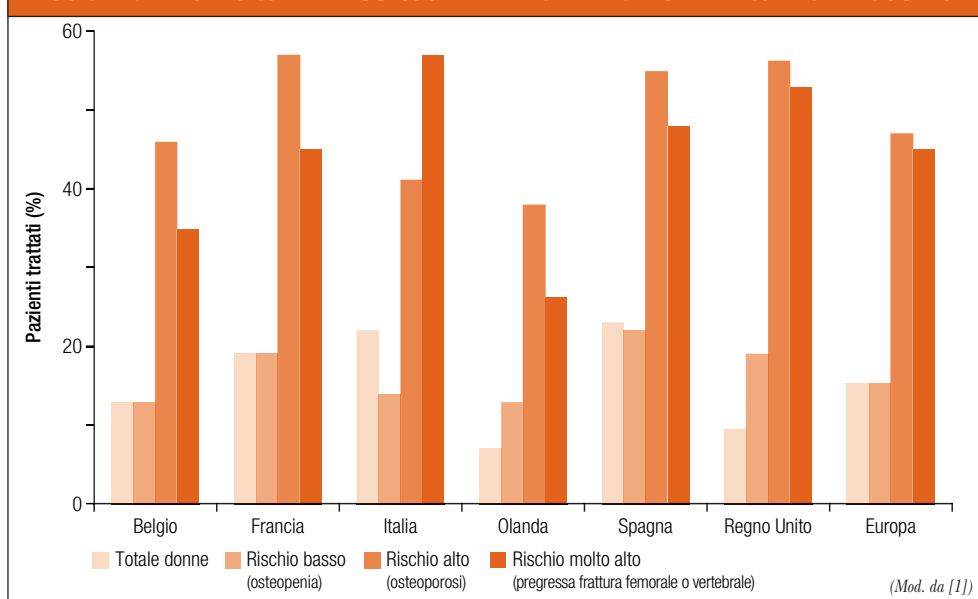


FIGURA 4. PAESI EUROPEI E ACCESSO ALLA TERAPIA IN BASE AL PROFILO DI RISCHIO



(Mod. da [1])

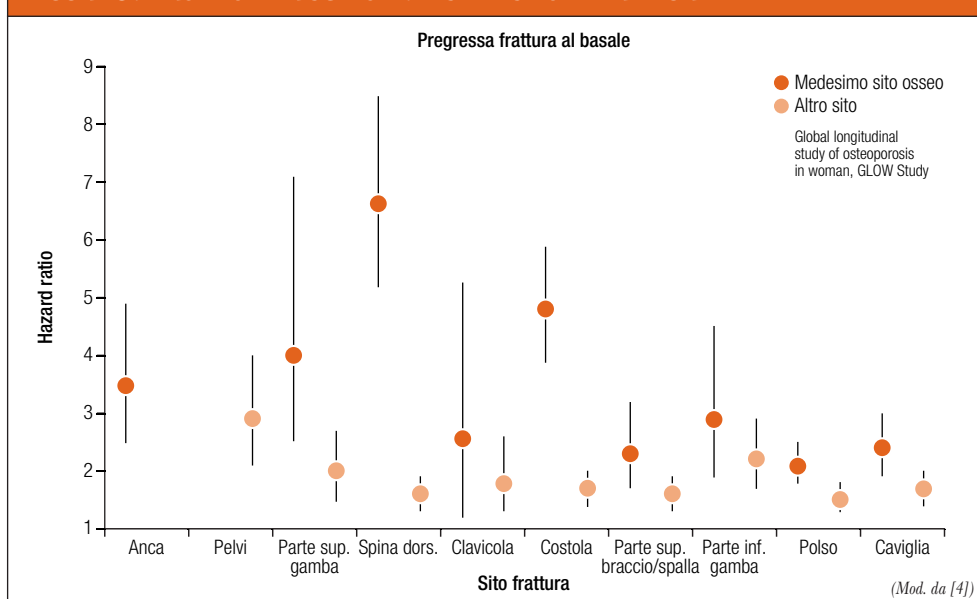
Nella Figura 5 è mostrato il rischio di frattura nella stessa sede o in sedi diverse a seconda del sito della prima frattura [4]. È evidente, ad esempio, che anche una frattura osteoporotica di omero o di costole è predittiva di altre fratture osteoporotiche e va considerata quanto quella di polso. Pertanto, in presenza anamnestica di qualsiasi frattura osteoporotica, anche non vertebrale o non femorale, purché sia documentata densitometricamente una significativa condizione osteoporotica, viene garantita la possibilità di fare prevenzione secondaria, indipendentemente dall'età.

Anche la nuova nota 79 prevede occasioni di prevenzione primaria, cioè anche prima di un evento fratturativo, in particolare in donne in postmenopausa (anche se precoce od anticipata perché è stato tolto il precedente discutibile requisito di avere almeno 50 anni) od in uomini di età superiore ai 50 anni, purché ad elevato rischio di frattura.

Indiscusso e pertanto confermato nella nuova nota come importante fattore di rischio di frattura osteoporotica il criterio del trattamento corticosteroidico, anche in assenza di pregresse fratture o solo in previsione, includendo nel dosaggio considerato anche i 5 mg di prednisone od equivalenti, frequentemente usati nella pratica clinica.

Tra le novità principali della rivista nota 79 vi è la considerazione di una nuova condizione iatrogena di rischio di frattura. In particolare vi è il riconoscimento dell'accesso al trattamento e alla prevenzione dell'osteoporosi a carico del SSN di pazienti a rischio perché in blocco ormonale adiuvante, come ad esempio pazienti in trattamento di deprivazione androgenica per carcinoma della prostata o in trattamento con inibitori dell'aromatasi per carcinoma al seno [5]. Sono numerose infatti le evidenze disponibili circa l'effetto osteopenizzante e l'aumento del rischio di frattura osteoporotica di pazienti neoplastici in trattamento di blocco ormonale. A ciò si aggiungono le evidenze che l'aumento del riassor-

**FIGURA 5. PROFILO DI RISCHIO IN BASE AL SITO DI FRATTURA**



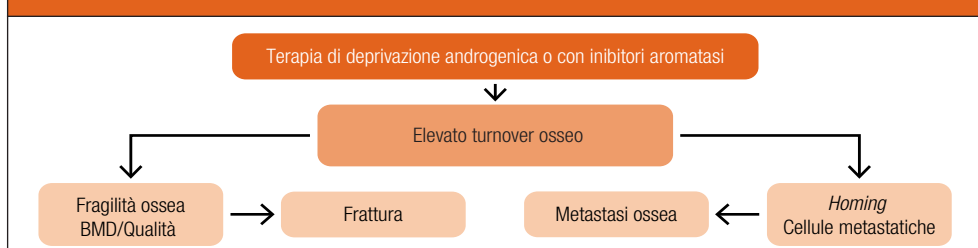


bimento osseo conseguente a questi trattamenti favorirebbe l'*homing* e la replicazione delle cellule metastatiche, per cui un trattamento anti-riassorbitivo in questi pazienti potrebbe anche avere un effetto adiuvante (Figura 6).

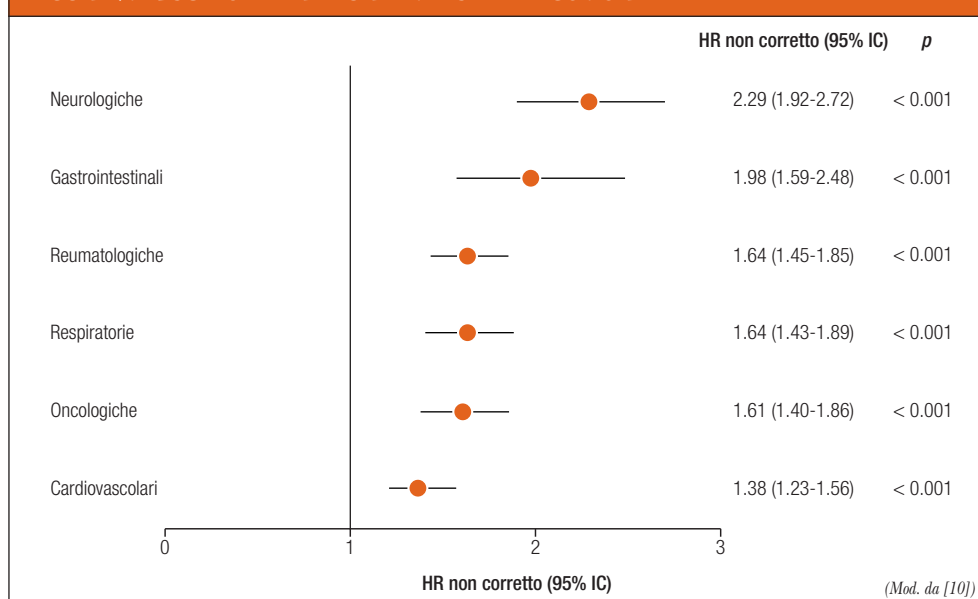
Tra le più importanti novità della nuova nota vi è la possibilità di considerare, ai fini della prescrivibilità, anche i risultati densitometrici alla colonna, notoriamente, quando accurati, più predittivi di fratture vertebrali rispetto a quelli al femore <sup>[6]</sup>, i soli fino ad ora utilizzabili ai fini della nota. Considerata la migliorata disponibilità di strumentazione *Dual X Ray Absorptiometry* (DXA) si è ritenuto di applicare le raccomandazioni della Società Internazionale di Densitometria Clinica <sup>[7]</sup>, che indica come più appropriato ai fini della decisione terapeutica l'utilizzo dei risultati DXA alla colonna e al femore, anche in considerazione delle documentazioni di efficacia dei farmaci attualmente disponibili. Sono pertanto stati esclusi i criteri ultrasonografici ai fini della prescrivibilità di farmaci a carico del SSN, senza togliere all'ultrasonografia ossea il riconosciuto valore predittivo del rischio di frattura e le peculiari potenzialità per strategie di screening.

Un'altra importante nuova possibilità di trattare adeguatamente i pazienti a rischio di frattura osteoporotica deriva dal riconoscimento nella nuova nota dell'importanza di altre comorbidità (Figura 7), oltre a quelle reumatiche (artriti

**FIGURA 6. COINVOLGIMENTO OSSEO NEI PAZIENTI ONCOLOGICI**



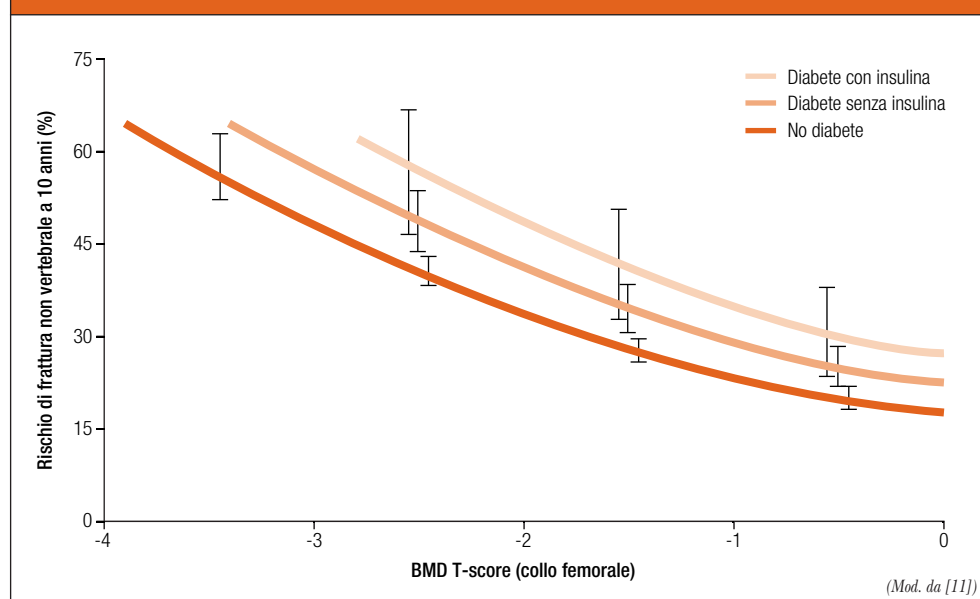
**FIGURA 7. RISCHIO DI FRATTURA IN BASE ALLE COMORBILTÀ**



ed altre connettiviti) già considerate dalla precedente nota: in particolare negli ultimi anni è stato documentato un significativo aumento del rischio di frattura osteoporotica in presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattie infiammatorie intestinali croniche, diabete sia di tipo 1 che di tipo 2 (Figura 8), AIDS, sclerosi multipla, morbo di Parkinson ed altre condizioni di grave disabilità motoria [8-11]. Una documentata significativa condizione osteoporotica associata ad una di queste comorbidità, come a familiarità per fratture di vertebre o femore, giustifica un trattamento a carico del SSN.

Un limite della precedente nota, come recentemente evidenziato da una revisione della gestione dell'osteoporosi nei vari Paesi europei (Figura 9) [12], era anche la mancata classificazione dei farmaci in linee di trattamento. Questo si presta a discutibili semplificazioni da parte di farmacoeconomisti (Figura 9) o contribuisce a determinare un imbarazzante comportamento disomogeneo del prescrittore in Italia di fronte alle stesse pazienti (Figura 10) o determina poco razionali posizionamenti dell'uso dei vari farmaci in relazione al rischio di frattura (Figura 11). Nella nuova nota si forniscono pertanto indicazioni sui farmaci di I, II o III livello nelle diverse condizioni di rischio, sulla base fondamentalmente di 3 criteri (Figura 12): le evidenze di efficacia antifratturativa, in particolare nelle diverse forme di osteoporosi se disponibili; il costo, corretto per l'efficacia, per frattura prevenuta [13]; l'esperienza in termini di safety, considerando anche il diverso

**FIGURA 8. DIABETE: BMD E RISCHIO DI FRATTURA**

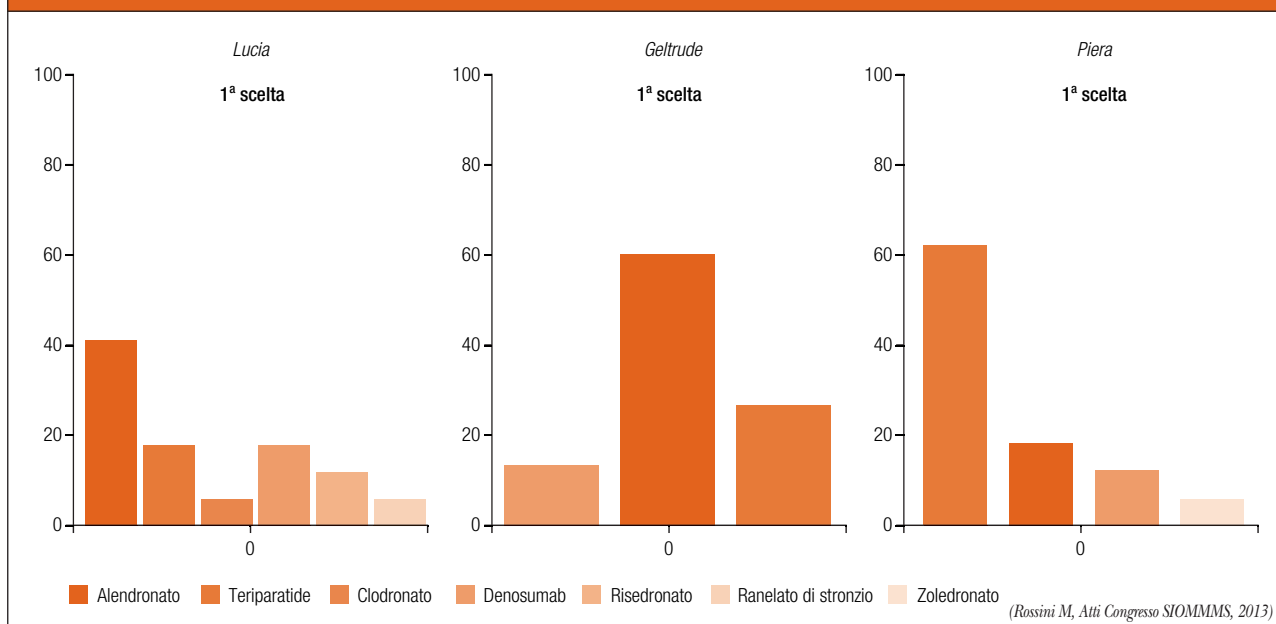


**FIGURA 9. RIMBORSO, OSTACOLI ALLE CURE, COSTO DEL TRATTAMENTO**

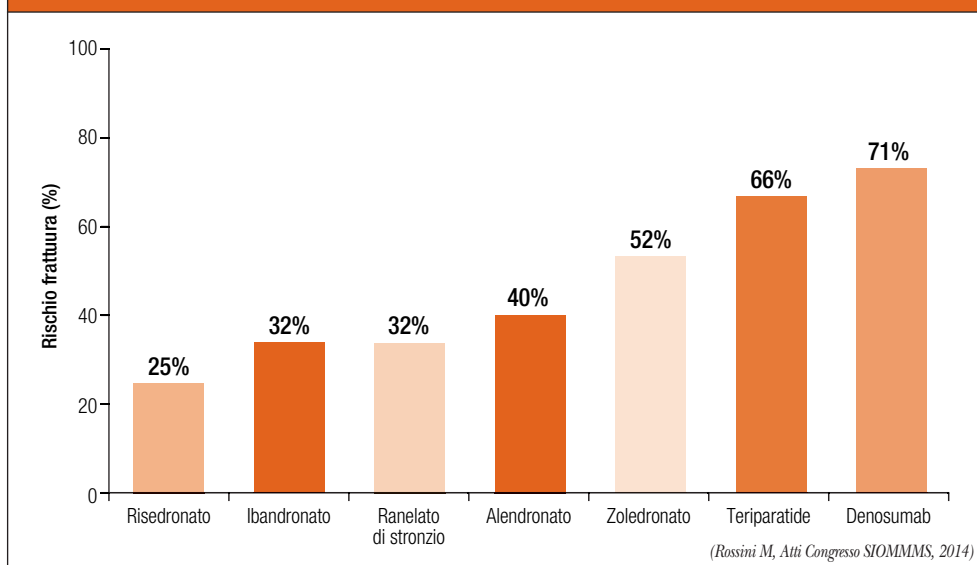
Rimborso (%)	Paziente o impedimenti professionali	Identificazione terapia di I linea	Costo medio (€/anno)	Alendronato generico (€/anno)
100	SÌ	NO	619	294

(Mod. da [12])

**FIGURA 10. CONDIVISIONE DELLA SCELTA DEL TRATTAMENTO DI I LINEA?**



**FIGURA 11. PROFILI DI RISCHIO PER FRATTURE MAGGIORI A 10 ANNI DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON DIVERSI FARMACI**



**FIGURA 12. CRITERI PER LA CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI IN I, II, III LINEA**

- ➔ Evidenze di efficacia nelle varie forme di osteoporosi
- ➔ Costo, o meglio il bilancio costo/efficacia
- ➔ Esperienza in termini di safety

significato clinico e la diversa incidenza degli effetti collaterali noti.

È evidente come per i bisfosfonati, ed in particolare per alendronato, risedronato e zoledronato, ne derivi un ruolo a tutt'oggi spesso di I linea, o scelta che dir si voglia. Si noti tuttavia anche come la nuova nota giustifichi in pazienti ad elevato rischio di frattura, vuoi per molteplici fratture clinicamente rilevanti o singole fratture di femore o di vertebre associate a trattamento steroideo o a grave compromissione della massa ossea, il ricorso in prima linea ad un trattamento anabolizzante (e più costoso...) come il teriparatide, posizionamento che trova talvolta anche un maggiore razionale fisiopatologico prima dell'approccio antirassorbitivo.

Nonostante la classificazione in farmaci di I, II o III linea, è importante comunque sottolineare come la nuova nota 79 garantisca al medico la possibilità di passare da una linea ad un'altra in presenza di giustificate motivazioni cliniche, a tutela del paziente e del giudizio clinico del medico (Figura 13).

La necessità di aggiungere criteri di accessibilità al trattamento a carico del SSN sulla base delle ultime conoscenze acquisite e la necessaria integrazione di fattori densitometrici e clinici nell'identificazione del rischio di frattura del paziente, avrebbe reso il testo della nota molto complesso. Da qui l'originale utilizzo nella nota di una nuova modalità di espressione, quale un algoritmo, caratterizzato da un numero finito di passi costituenti elementari, interpretabili in modo diretto e univoco, eseguibili in un tempo definito e breve e che conducano ad un risultato

**FIGURA 13. POSSIBILI MOTIVAZIONI PER IL PASSAGGIO DALLA I ALLA II LINEA**

- Intolleranza
- Incapacità di assunzione corretta
- Effetti collaterali
- Controindicazioni al farmaco della classe precedente
- In caso di frattura osteoporotica vertebrale o di femore nonostante trattamenti praticati per almeno un anno con i farmaci della classe precedente.

**FIGURA 14. PROPRIETÀ FONDAMENTALI DI UN ALGORITMO**

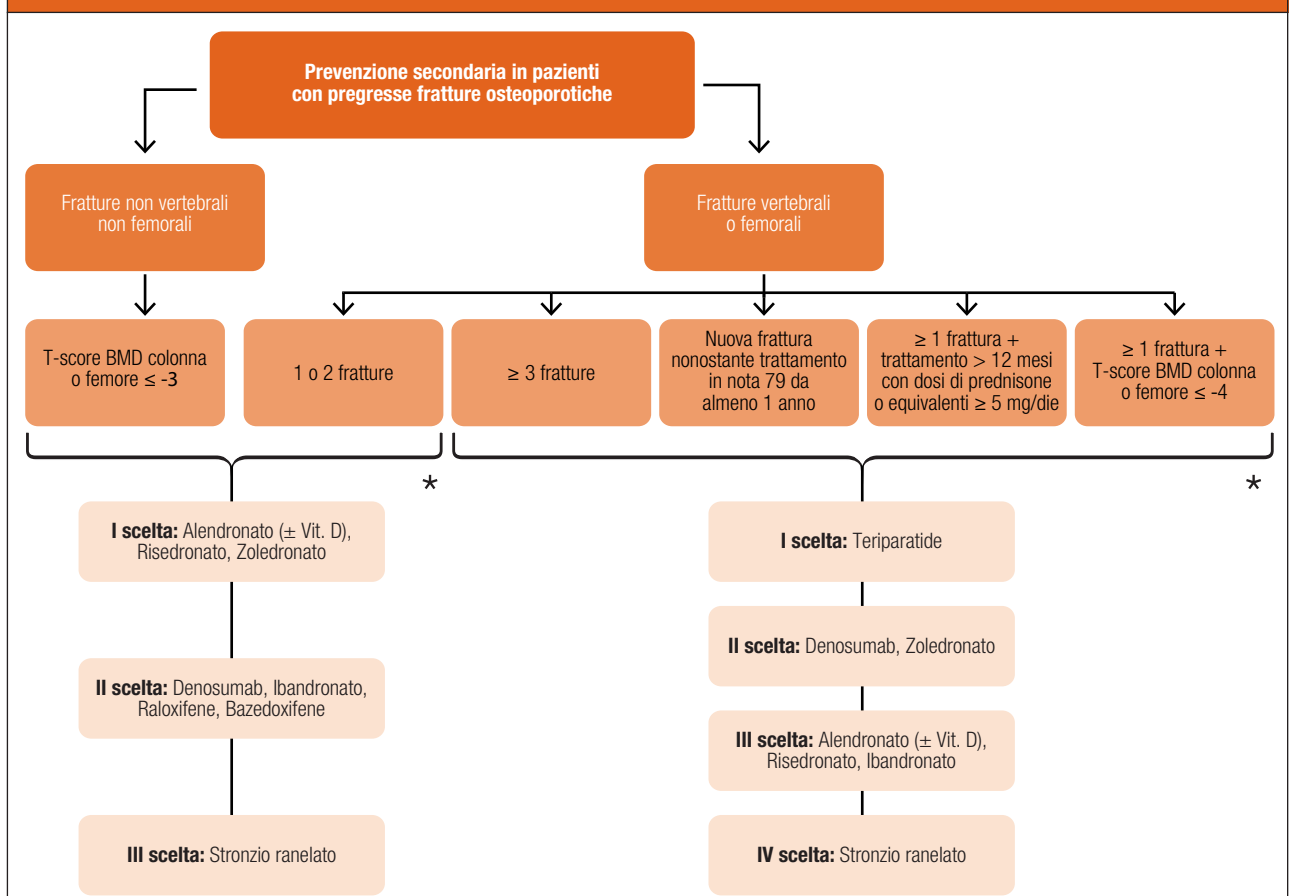
- I passi costituenti devono essere "*elementari*", ovvero non ulteriormente scomponibili;
- I passi costituenti devono essere *interpretabili in modo diretto e univoco* dall'esecutore, sia esso umano o artificiale (non ambiguità);
- L'algoritmo deve essere composto da un *numero finito di passi* e richiedere una quantità finita di dati in ingresso;
- L'esecuzione deve avere termine dopo un *tempo finito*;
- L'esecuzione deve portare a un *risultato univoco*;
- A ogni passo, il successivo deve essere uno e uno solo, *ben determinato*.

univoco (Figura 14). Un algoritmo può esplicarsi in un diagramma di flusso o in una formula matematica, meglio se informatizzata. In attesa della messa a punto e della verifica dell'applicabilità nella pratica clinica di un algoritmo matematico informatizzato, nella nuova nota 79 si è ricorsi all'espressione semplificata del contenuto mediante diagramma di flusso, al fine di facilitarne l'interpretazione e l'uso nella pratica clinica (Figure 15 e 16).

La nuova nota dovrebbe meglio consentire ai medici un trattamento adeguato dell'osteoporosi, nell'interesse della salute del paziente e con un corretto impiego delle risorse.

Il prossimo passo potrebbe essere l'espressione semplificata della nuova nota 79 mediante calcolo matematico informatizzato: ciò consentirebbe una verifica più rapida della sua applicabilità, l'identificazione di nuove condizioni di elevato rischio derivanti dalla combinazione dei vari fattori di rischio, una visualizzazione immediata per il medico ed il paziente del posizionamento in una delle diverse fasce di rischio, l'indicazione del più appropriato farmaco di prima linea ed una migliore definizione delle competenze dei Medici di medicina generale e degli Specialisti (Figura 17).

FIGURA 15. NOTA 79: DIAGRAMMA DI FLUSSO



\* In merito alla eleggibilità si intende la presenza di almeno un criterio tra quelli indicati tra le parentesi

(Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana Serie Generale N° 115 del 20/5/2015)

FIGURA 16. NOTA 79: DIAGRAMMA DI FLUSSO

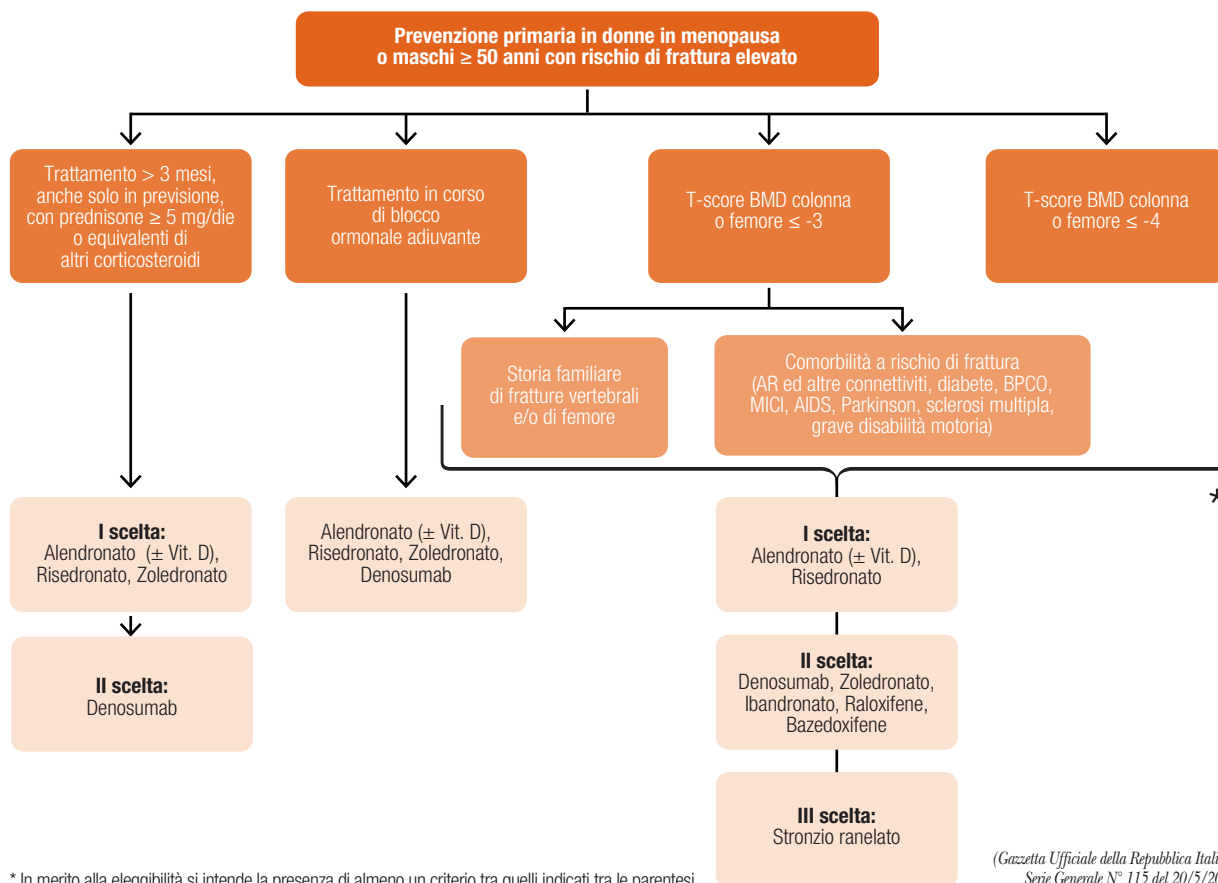
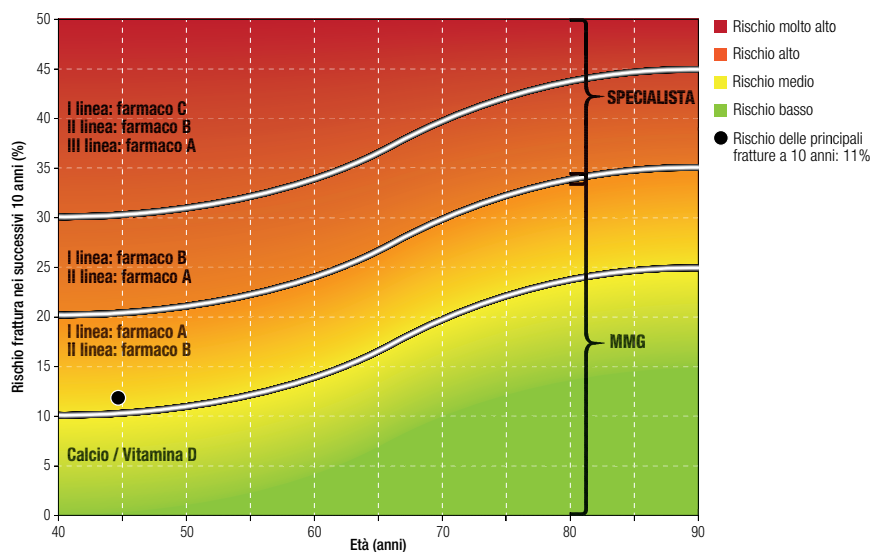


FIGURA 17. DAL GRADING DEL RISCHIO ALLA SCELTA DEL TRATTAMENTO DI I LINEA



## BIBLIOGRAFIA

1. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136.
2. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA, Compston JE, Dawson-Hughes B, El-Hajj Fuleihan G, Johansson H, Leslie WD, Lewiecki EM, Luckey M, Oden A, Papapoulos SE, Poiana C, Rizzoli R, Wahl DA, McCloskey EV; Task Force of the FRAX Initiative. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2011;22:2395-411.
3. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8:1137-1148.
4. FitzGerald G, Boonen S, Compston JE, Pfeilschifter J, LaCroix AZ, Hosmer DW Jr, Hooven FH, Gehlbach SH; GLOW Investigators. Differing risk profiles for individual fracture sites: evidence from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *J Bone Miner Res*. 2012;27:1907-15.
5. Coleman R et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Onc* 2014;25 Suppl 3:iii124-37.
6. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312:1254-9.
7. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. 2013 Executive Summary of the 2013 ISCD Position Development Conference on Bone Densitometry. *JCD*;16(4):455-467.
8. Dennison EM et al. Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone*. 2012;50:1288-93.
9. Reyes C et al. The impact of common co-morbidities (as measured using the Charlson index) on hip fracture risk in elderly men: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2014;25:1751-8.
10. Gregson CL, Dennison EM, Compston JE, Adami S, Adachi JD, Anderson FA Jr, Boonen S, Chapurlat R, Diez-Pérez A, Greenspan SL, Hooven FH, LaCroix AZ, Nieves JW, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Saag KG, Silverman S, Siris ES, Watts NB, Wyman A, Cooper C; GLOW Investigators. Disease-specific perception of fracture risk and incident fracture rates: GLOW cohort study. *Osteoporos Int*. 2014;25:85-95.
11. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Donaldson MG, Cauley JA, Harris TB, Koster A, Womack CR, Palermo L, Black DM; Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group; Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Group. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*. 2011;305:2184-92.
12. Kanis JA, Borgström F, Compston J, Dreinhöfer K, Nolte E, Jonsson L, Lems WF, McCloskey EV, Rizzoli R, Stenmark J. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2013;8:144.
13. Adami S et al. Treatment Thresholds for Osteoporosis and Reimbursement Criteria: Perspectives Associated with Fracture Risk-Assessment Tools. *Calcif Tissue Int*. 2013;93:195-200.



GRUPPO ITALIANO  
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

[www.gibis.org](http://www.gibis.org)